

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a **Vyxeos 44 mg/ 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x 50 ml készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő új, létesítésre javasolt tételes ponton:

A Vyxeos liposomal újonnan diagnosztizált, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

A készítmény hatóanyaga, az L01XY01 ATC-kódú **daunorubicin és citarabin**, mely jelenleg **nem támogatott**.

A Vyxeos 44 mg/ 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Vyxeos liposomal újonnan diagnosztizált, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás*	Komparátor*	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	újonnan diagnosztizált, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) szenvedő felnőtt betegek	Vyxeos liposomal: <u>Első indukció:</u> daunorubicin 44 mg/m ² és citarabin 100 mg/m ² IV = 100 egység Vyxeos/m ² az 1., a 3. és az 5. napon <u>Második indukció:</u> daunorubicin 44 mg/m ² és citarabin 100 mg/m ² IV= 100 egység Vyxeos/m ² az 1. és a 3. napon <u>Konzolidáció (max 2 kúra):</u> daunorubicin 29 mg/m ² és citarabin 65 mg/m ² IV= 65 egység Vyxeos/m ² IV az 1. és a 3. napon	<u>Indukció:</u> <i>3+7 séma szerint:</i> 100 vagy 200 mg/m ² citarabin IV 1.-7. napon + daunorubicin 45-60 mg/m ² IV 1.-3. nap vagy mitoxantron 12 mg/m ² IV 1.-3. nap vagy idarubicin 10-100 mg/m ² IV 1.-3. nap <u>Konzolidáció:</u> <i>ismételt 3+7 (rövidebb napokkal: 2+5)</i> <u>vagy:</u> 3-4 ciklus közepes dózisú citarabin 1000-1500 mg/m ² IV 1.-3. nap (60 év felett 500 mg/m ²)	OS, CR (és MRD) arány, EFS, HSCT arány, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	60-75 éves, újonnan diagnosztizált t-AML és AML-MRC betegek (301-es vizsgálat populációja)		<u>Első indukció (3+7/B):</u> 60 mg/m ² daunorubicin IV 1.-3. nap és 100 mg/m ² citarabin IV 1.-7. nap <u>Második indukció és konzolidáció:</u> 60 mg/m ² daunorubicin IV 1.-2. nap és 100 mg/m ² citarabin IV 1.-5. nap	OS, EFS, CR és HSCT arány, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	301-es vizsgálat populációja, életkor és AML-típus szerinti bontás lehetséges			OS, EFS, biztonságosság, QALY hasznosságok szekunder forrásból

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. *a ciklusok minden esetben 28 naposak

OS: teljes túlélés, CR: komplett remisszió, EFS: eseménymentes túlélés, HSCT: hemopoetikus őssejt transzplantáció, QALY: életminőséggel korrigált életév

1. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az újonnan diagnosztizált, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) a kezelés elsődleges célja általában az AML-hez hasonlóan a betegség kontrolljának, bizonyos esetekben eradikációjának elérése. A szekunder AML citogenetikai eltérésektől függetlenül is rossz prognózisú, magas rizikójú betegségnek számít.

Az arra alkalmas betegek esetében nagy dózisú (high-intensity) antraciklin és citarabin alapú kemoterápiával (3+7 séma) válasz érhető el, melyet konzolidációs kezelés (általában közepes

dózisú citarabin) és magas relapszus rizikójú betegek esetében allogén csontvelő transzplantáció követhet.

Újonnan diagnosztizált AML-MRC-ben és t-AML-ben az ELN 2022-es ajánlása kiemelte a kérelmezett liposzómális készítményt, mint terápiás alternatívát mind indukciós, mind konszolidációs kezelésként.

Az ESMO 2020-as irányelve újonnan diagnosztizált AML-MRC-ben és t-AML-ben 60 évesnél idősebb betegek számára I,A ajánlással javasolja a kérelmezett készítményt.

Az NCCN újonnan diagnosztizált AML-MRC-ben és t-AML-ben 60 évesnél idősebb betegek számára category 1-es ajánlással javasolja a készítményt, 60 éves kor alatt a kevés rendelkezésre álló adat miatt az ajánlás fokozata alacsonyabb (2B).

1.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg kemoterápiák érhetők el támogatott formában. A standard indukciós kezelésnek tekinthető 3+7 séma több eltérő protokoll szerint is támogatott (daunorubicin, idarubicin vagy mitoxantron + citarabin alapú protokollok). A közepes dózisú citarabin kezelés nem rendelkezik kemoterápiás OENO-val.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a publikus gyógyszer törzsben nem szerepel daunorubicin hatóanyagú készítmény.

2. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a Kemoterápia, 3+7/B Daunorubicin protokoll szerint (OENO: 7652) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a pivotális vizsgálatban a komparátor karon alkalmazott konszolidációs kezelés eltért a jelenleg az ajánlásokban (ESMO, ELN) szereplő közepes dózisú citarabintól, a betegek a 3+7 séma rövidített változatát kapták.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

3.1. Hatásosság

A terápia potenciálisan kuratív.

A Vyxeos hatásosságát felnőtteknél egy fázis III-as, randomizált, többközpontú, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (301-es vizsgálat, NCT01696084), amelyben a Vyxeos-t a citarabin és daunorubicin standard kombinációjával (3+7) hasonlították össze *60 és 75 év közötti életkorú*, kezeletlen, nagy kockázatú, kezeléssel összefüggő akut myeloid leukaemiában (t-AML) vagy myelodysplasiás változásokkal járó akut myeloid leukaemiában (AML-MRC) szenvedő betegeknél (n=309, randomizáció: 1:1).

A vizsgálat során a betegek legfeljebb 2 indukciós és 2 konszolidációs kezelési kúrán estek át, a követés a randomizációtól számított legfeljebb 5 évig folytatódott. A kapott indukciós és

konzolidációs kezelések száma a csontvelővizsgálattal igazolt teljes válasz (CR), illetve teljes válasz részleges felépüléssel (CRi) függvénye volt. A konzolidációs kemoterápia helyett vagy után engedélyezett volt a posztremissziós kezelésként alkalmazott haemopoeticus őssejtátültetés (HSCT).

A két karon a beavatkozások a következők voltak (28 napos ciklusokkal):

- Vyxeos: első indukció: 100 egység Vyxeos/m²/nap IV (daunorubicin 44 mg/m² + citarabin 100 mg/m²) az 1., a 3. és az 5. napon; második indukció: 100 egység Vyxeos/m²/nap IV az 1. és a 3. napon; konzolidáció (max 2 kúra): 65 egység Vyxeos/m²/nap IV az 1. és a 3. napon.
- 3+7 kontroll: első indukció: 100 mg/m² /nap citarabin az 1–7. napon + 60 mg/m² /nap daunorubicin az 1., 2. és 3. napon. A második indukciós és konzolidációs kezelés azonos dózisban történt a kezelés, de rövidebb ideig: a citarabint az 1–5. napon, a daunorubicint pedig az 1. és 2. napon alkalmazták.

A betegek medián életkora 68 év volt, 61%-uk férfi, 88% ECOG: 0-1 státuszú volt. A betegek 20%-a t-AML-ben szenvedett, 54%-nak előzetes hematológiai rendellenesség talaján kialakult AML-je volt, a betegek 25%-ánál *de novo* myelodysplasiával kapcsolatos citogenetikai rendellenességekkel bíró AML alakult ki. FLT3 mutációt a vizsgált betegek 15%-ában mutattak ki.

Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. A főbb másodlagos végpontok a remissziós arány (CR, CR+CRi, HSCT arány), a remisszió időtartama és az eseménymentes túlélés (EFS) voltak.

Az OS az első elemzésnél 9,56 hónap vs. 5,95 hónap volt, OS HR: 0,69; [95%CI: 0,52; 0,90]; p= 0,003. 2 éves OS Kaplan-Meier becslés alapján: 31,1% vs. 12,3%,

Az 5 éves túlélés: 18% vs. 8%, 5 éves OS HR: 0,70 [95%CI: 0,55; 0,91].

Az EFS 2,53 hónap vs. 1,31 hónap volt, EFS HR: 0,74 [95%CI: 0,58; 0,96], p=0,021.

CR: 37,3% vs. 25,6%.

A HSCT aránya 34% volt a Vyxeos esetében és 25% a kontroll karon. Az OS előny a HSCT-t követően is megmaradt, 5 éves követésnél a transzplantált betegek 56%-a vs. 23%-a volt életben.

A leggyakrabban jelentett 3-5 fokozatú nemkívánatos események a lázas neutropénia (68,0% vs. 70,9%), a tüdőgyulladás (19,6% vs. 14,6%) és a hipoxia (13,1% vs 15,2%) voltak. A terápia megszakításhoz vezető nemkívánatos esemény 18%-ban vs. 13%-ban fordult elő. Az öt éves követés során már csak a halálestek okait rögzítették, a nemkívánatos esemény miatt bekövetkező halálozás mindkét karon 14% volt.

3.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági adatok a 301-es pivotális vizsgálat 5 éves elemzéséből és *post-hoc* elemzésekből, illetve real-world adatokból származnak.

Cortes és mtsai elvégeztek egy *post-hoc* elemzést a 301-es vizsgálat eredményei alapján, ahol a vizsgálatban eredetileg alkalmazott NCCN rizikóbesorolás helyett az ELN 2017-ben frissített kockázati besorolásának megfelelően elemezték a betegek adatait. Általában a rossz prognózisú betegek esetében az abszolút túlélés rosszabb volt az ELN szerinti intermedier rizikójú betegekhez képest, de a Vyxeos előnye a 7+3 sémához képest megtartott volt. A becsült 5 éves túlélés 20% vs. 10% volt az intermedier kockázatú csoportban, és 15% vs. 5% a rossz prognózisú csoportban. Az OS mediánját az intermedier csoportban 11,86 vs. 7,75 hónap volt (OS HR nem szignifikáns), a rossz prognózisú csoportban 7,59 hónap vs. 5,52 hónap (OS HR: 0,65 [95%CI: 0,48; 0,87]). A karok közötti különbség a HSCT-t követően is megtartott volt.

Egy másik *post-hoc* elemzés szerint a CR/CRI-t elérő betegek között a túlélési előny a leukémia típusától és a beteg életkorától függetlenül megtartott volt. A legkevésbé kifejezett hatás a korábban HMA-kezelésben részesült betegek és a 60-69 év közötti betegek körében volt megfigyelhető.

Megjelent egy a Vyxeos valós életbeli felhasználását jellemző közleményeket összefoglaló tanulmány is, mely a klinikai vizsgálatban tapasztalathoz hasonló mértékű hatásosságot és biztonságosságot talált.

A TéF számításai szerint a 301-es klinikai vizsgálat 5 éves elemzéséből származó adatok alapján az egy haláleset elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám 8,4 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**). A kérelmező által a 4. évre becsült 25 beteg kezelésével számolva ez évente 3 megmentett életet jelenthet.

3.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a 301-es pivotális vizsgálat 5 éves elemzésének adatait használták fel.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a citarabin + daunorubicin terápia, illetve a 3+7 sémában alkalmazó kemoterápia kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartó időtávon túl számol.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a citarabin + daunorubicin, és a 3+7 sémában alkalmazó kemoterápiát összevető 301-es vizsgálatból, a hasznossági adatokat a Kurosawa et al., 2014 vizsgálatból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a citarabin + daunorubicin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,86 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a 3+7 sémában alkalmazó kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a citarabin + daunorubicin terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,1-szeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A citarabin + daunorubicin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progresszió mentes állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Vyxeos gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott szakértői becslést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám 31 fő. Figyelembe véve a rendre 50-70-75-80%-os várható piaci részesedést az 1., 2., 3., és 4. év végére a kezelésbe bevonható betegek száma 16, 22, 23 és 25 főre tehető.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Vyxeos listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A testfelszín alapján számolt ciklusonkénti kezelési költsége pedig alapesetben XXX Ft (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A Vyxeos gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Teljes dózis (mg)	Költség/ terápiás ciklus	Teljes költség/ beteg
Első indukció	519*	XXX Ft **	XXX Ft ***
Második indukció	346*	XXX Ft **	XXX Ft ***
Első konszolidáció	225*	XXX Ft **	XXX Ft ***
Második konszolidáció	225*	XXX Ft **	XXX Ft ***

*A Vyxeos alkalmazási előírása alapján meghatározott adagolás szerinti dózismennyiség

** A Vyxeos alkalmazási előírása alapján meghatározott adagolás szerinti maximális dózismennyiség mellett számított terápiás költségek

*** A 301-es vizsgálatból származó betegek arányával kalkulált terápiás költségek

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a citarabin + daunorubicin terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A 3+7 sémában alkalmazó kemoterápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A Vyxeos liposomal adagolása eltér a daunorubicin és a citarabin injekció adagolásától, és tilos felcserélni más daunorubicin és/vagy citarabin tartalmú készítménnyel.

A vizsgálatban csak 60 év feletti betegek vehettek részt, erre a populációra vonatkozik az elemzés is, a kérelmezett indikáció szélesebb, ugyanakkor a szekunder AML jellemzően az idősebbek betegsége.

A 301-es vizsgálatban a nemkívánatos eseményeket csak az első adatzárásig rögzítették (~20 hónapos követés), ezután csak a haláleseteket regisztrálták.

A 301-es vizsgálatban a komparátor karon alkalmazott konszolidációs kezelés eltért a jelenleg az ajánlásokban (ESMO, ELN) szereplő közepes dózsisú citarabintól, a betegek a 3+7 séma rövidített változatát kapták.

A HSCT elvégzése a vizsgáló döntése volt, mely az eredmények értékelését szelekciós torzítási kockázattal terhelheti.

A vizsgálatban nem értékelték a minimális reziduális betegséget (MRD).

A vizsgálat nyílt jellege a biztonságosságot jellemző végpontok eredményeit bizonytalansággal terheli.

A teljes újonnan diagnosztizált AML felnőtt populációban és relapszus esetén végzett vizsgálatok folyamatban vannak, a készítmény csak újonnan diagnosztizált, szekunder AML-ben adható felnőtteknek.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a mellékhatások adaptálása során nem vette figyelembe a 301-es vizsgálatban szereplő 3-5 grade tartományba sorolt 11,8% vs 8,5%-ban előforduló vérzés mellékhatást, amely feltételezhetően befolyásolja a modell végeredményeiben kapott inkrementális egészségnyereség mértékét. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy nem számszerűsíthető, az inkrementális, egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a kérelmező 30 éves időtávon számszerűsítette az egészségnyereséget és a költségeket, míg a modellben a kezdő populáció átlagéletkora 62,5 év. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtávval kapcsolatos limitáció egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

7. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2018. december 19.-én kelt állásfoglalása alapján a kérelmezett indikációval megegyező indikációban befogadásra javasolta a készítményt, kereskedelmi megállapodás feltételei mellett. A modellt a költséghatékonyság igazolására alkalmasnak, a készítményt az árkedvezmény mellett az életvégi kezelések kategóriában költséghatékonynak találták.

A német G-BA 2019. március 22.-i állásfoglalása alapján a kérelmezett indikációval megegyező indikációban a Vyxeos számottevő (beträchtlich) mértékű többletelőnnyel bír a 3+7 kemoterápiához képest. A TéF felhívja a figyelmet, hogy árva gyógyszerek esetén a német hatóság a többletelőny meglétét igazoltnak tekinti.

A skót SMC 2019. februárjában kelt állásfoglalása alapján Patient Access Scheme keretein belüli árcsökkentés mellett befogadásra javasolta.

A francia HAS 2019.03.25.-én kelt állásfoglalásában a készítmény klinikai értékét jelentősnek (SMR: Important), klinikai többletelőnyét kismértékűnek (ASMR: IV, Mineur) véleményezte. Az értékelés során a teljes túlélésben megmutatkozó előny mellett figyelembe vették a HSCT-t követő túlélés előrejelzésének bizonytalanságait, a súlyos nemkívánatos események gyakoribb előfordulását (főként szepszis), és az életminőséget jellemző adatok hiányát.

A kanadai CADTH 2021.10.29.-én kelt állásfoglalásában feltételekkel befogadásra javasolta, a befogadás feltételei árcsökkentés és csak tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett használható. A számított árcsökkentés mértéke 68%.

Az ír NCPE 2020.04.16.-án kelt állásfoglalásában nem javasolta befogadásra, nem találták költséghatékonynak. A modell legfontosabb bizonytalansági forrásaként a HSCT modellezésének módszerét azonosították.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **Vyxeos liposzómális készítmény** nyújtotta klinikai többletelőny **megléte igazolható, mértéke nem meghatározható a 3+7 kemoterápia komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés végponton**. Ezt közepes evidencia szintű, **nyílt klinikai vizsgálatból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá, melynek torzítási kockázata bizonytalan.

A megjelölt indikációban fennáll kielégítetlen terápiás szükséglet, a szekunder AML prognózisa kedvezőtlen. A Vyxeos árva gyógyszer (orphan drug).

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Kérelmező Vyxeos alkalmazásával többletköltséget és többlet-egészségnyereséget számszerűsített a 3+7 kemoterápia komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a 3+7 kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 7%-os árcsökkentés lehet szükséges a Vyxeos költséghatékonyságának igazolásához. A Vyxeos társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- az elemzés nem terjedt ki a 60 év alatti betegekre;

-
- a konszolidációs kezelés az elemzésben eltér a jelenleg az ajánlásokban szereplő közepes dózisú citarabintól;
 - hosszútávú biztonságossági adatok (>2 év) nem állnak rendelkezésre, mely főként a kardiotoxicitás szempontjából bizonytalanságot hordoz.